



⑯ BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

⑯ Offenlegungsschrift

⑯ DE 44 45 968 A 1

⑯ Int. Cl. 6:

**C 07 D 239/42**

C 07 D 239/46

C 07 D 403/12

C 07 D 409/12

C 07 D 403/12

C 07 D 409/14

A 61 K 31/505

C 12 N 9/10

// C07D 521/00

(C07D 403/12,239:24,

231:10,249:04,249:08,

215:02,207:30) (C07D

409/12,239:24,

333:04)

DE 44 45 968 A 1

⑯ Aktenzeichen: P 44 45 968.8

⑯ Anmeldetag: 22. 12. 94

⑯ Offenlegungstag: 27. 6. 96

⑯ Anmelder:

Bayer AG, 51373 Leverkusen, DE

⑯ Erfinder:

Straub, Alexander, Dr., 42113 Wuppertal, DE;  
Schmidt, Delf, Dr., 42113 Wuppertal, DE; Fest,  
Christa, Dr., 22085 Hamburg, DE; Kirsten, Rolf, Dr.,  
40789 Monheim, DE; Kluth, Joachim, Dr., 40764  
Langenfeld, DE; Müller, Klaus-Helmut, Dr., 40593  
Düsseldorf, DE; Riebel, Hans-Jochem, Dr., 42113  
Wuppertal, DE; Gesing, Ernst-Rudolf, Dr., 40699  
Erkrath, DE

⑯ Verwendung von Sulfonylguanazinen

⑯ Sulfonylguanazine haben überraschenderweise eine glycogenphosphorylaseaktivierende Wirkung und können daher zur Behandlung von Stoffwechselkrankungen sowie zur Modulation des Glukosespiegels verwendet werden.

DE 44 45 968 A 1

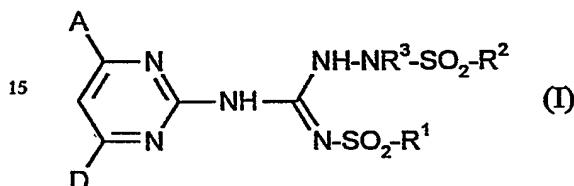
## Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Sulfonylguanazinen, neue Wirkstoffe, ein Verfahren zu ihrer Herstellung, insbesondere ihre Verwendung als Phosphorylase-Aktivatoren.

5 Aus den Publikationen EP 302 378 A2; EP 414 067 A2; EP 431 270; EP 121 082, EP 529 292 A2; EP 499 096; EP 507 172 und EP 530 616 A1 sind Sulfonylamino-substituierte Arylsulfonyl-amino- und Aralkylsulfonyl-amino-guanidinoazine und Pyrazolylsulfonylguanidinopyrimidine als Herbizide bekannt.

Als Glycogenphosphorylase-Aktivator sind bisher nur der natürliche allosterische Modulator Adenosinmono-phosphat (AMP) [vgl. Science 1991, 254, 1367] und davon abgeleitete Nucleoside bekannt.

10 Es wurde nun gefunden, daß Sulfonylguanazine der allgemeinen Formel (I)



20 in welcher A und D gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen stehen,

25 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden sind und für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 15 Kohlenstoffatomen stehen oder für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder für einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O stehen, an den gegebenenfalls ein Phenylring ankondensiert ist, und wobei alle Ringsysteme, im Fall der Heterocyclen auch über die Stickstofffunktion, gegebenenfalls bis zu 5-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Trifluormethoxy, Trifluormethyl, Difluormethoxy, Phenyl, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Alkylthio oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 7 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Carboxy, oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Carboxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, oder durch gegebenenfalls halogensubstituiertes Benzoyl oder durch eine Gruppe der Formel —CO—NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, —NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, —SO<sub>2</sub>—R<sup>8</sup> oder —SO<sub>2</sub>—NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiert sind,

35 worin R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Trifluormethyl oder Halogen substituiert sein kann,

40 R<sup>8</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls ihrerseits bis zu 5-fach gleich oder verschieden durch Hydroxy, Phenyl, Halogen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

45 R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten,

R<sup>3</sup> für Wasserstoff oder für den Rest der Formel —SO<sub>2</sub>—R<sup>11</sup> steht,

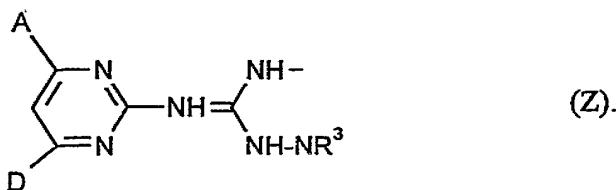
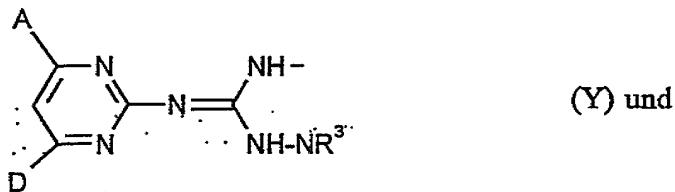
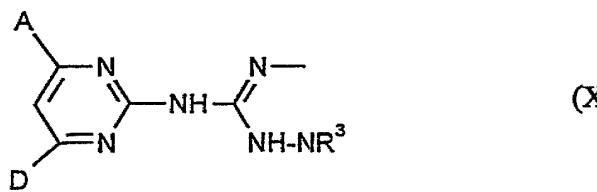
worin

50 R<sup>11</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>8</sup> hat und mit dieser gleich oder verschieden ist, und deren Salze und Tautomere,

55 überraschenderweise eine neuartige glycogenphosphorylaseaktivierende Wirkung besitzen und somit geeignet sind zur Verwendung bei der Behandlung von Stoffwechselerkrankungen und als Modulatoren des Blutglucosespiegels.

Bevorzugt aktivieren sie die Glycogenphosphorylase b (EC 2.4.1.1).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können in verschiedenen tautomeren Formen existieren. Als bevorzugte tautomere Reste seien die Polyenden Strukturtypen der Formel (X), (Y) und (Z) genannt:



25

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z. B. Salze mit Chlorwasserstoffsaure, Bromwasserstoffsaure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoësäure.

30

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein, welche eine freie Carboxylgruppe besitzen. Besonders bevorzugt sind z. B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin oder Ethylendiamin.

35

Heterocyclus steht im allgemeinen für einen 5- bis 6-gliedrigen, substituierten oder unsubstituierten, aromatischen Ring mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O an den gegebenenfalls ein Phenylring ankondensiert sein kann. Bevorzugt sind 1,2,4-Triazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Benzimidazolyl, 2,1,3-Benzothiadiazolyl, Benzthiazolyl, Pyridimidyl, Chinolyl, Benzoxazolyl, Pyrazinyl, Pyrazolyl, Pyrryl, Thienyl oder Furyl.

40

Bevorzugt werden Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

A und D gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Methyl oder Methoxy stehen, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden sind und für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen stehen oder für Phenyl, Naphthyl, Benzyl, Chinolyl, Thienyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,3-Triazolyl, Pyrryl oder Pyrazolyl stehen, die im Fall der Heterocyclen auch über die Stickstofffunktion, gegebenenfalls bis zu 5-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Jod, Trifluormethoxy, Trifluormethyl, Difluormethoxy, Phenyl, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Alkylthio oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Carboxy, oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Carboxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, oder durch gegebenenfalls halogensubstituiertes Benzoyl oder durch eine Gruppe der Formel -CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -SO<sub>2</sub>-R<sup>8</sup> oder -SO<sub>2</sub>-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiert sind,

worin

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Trifluormethyl, Fluor, Chlor, Brom oder Jod substituiert sein kann,

R<sup>8</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl, Phenyl oder Naphthyl bedeutet, die gegebenenfalls ihrerseits bis zu 5-fach gleich oder verschieden durch Hydroxy, Phenyl, Fluor, Chlor, Brom, Jod oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind, R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten,

R<sup>3</sup> für Wasserstoff oder für den Rest der Formel -SO<sub>2</sub>-R<sup>11</sup> steht,

worin

R<sup>11</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>8</sup> hat und mit dieser gleich oder verschieden ist, und deren Salze und Tautomere, bei der Behandlung von Stoffwechselerkrankungen und als Modulatoren des Blutglucosespiegels verwendet.

Besonders bevorzugt werden Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

A und D gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Methyl oder Methoxy stehen,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden sind und für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 13 Kohlenstoffatomen stehen oder für Phenyl, Benzyl, Naphthyl, Chinolyl, Thienyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,3-Triazolyl, Pyrryl oder

5 Pyrazolyl stehen, die im Fall der Heterocyclen auch über die Stickstofffunktion, gegebenenfalls bis zu 5-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Jod, Trifluormethoxy, Trifluormethyl, Difluormethoxy, Phenyl, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Alkylthio oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen,

10 Hydroxy, Carboxy, oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Carboxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, oder durch gegebenenfalls chlorsubstituiertes Benzoyl oder durch eine Gruppe der Formel —CO—NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, —NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, —SO<sub>2</sub>—R<sup>8</sup> oder —SO<sub>2</sub>—NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiert sind, worin

15 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Trifluormethyl, Fluor, Chlor, Brom oder Jod substituiert sein kann,

20 R<sup>8</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Benzyl, Phenyl oder Naphthyl bedeutet, die gegebenenfalls ihrerseits bis zu 5-fach gleich oder verschieden durch Hydroxy, Phenyl, Fluor, Chlor, Brom, Jod oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

25 R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten,  
R<sup>3</sup> für Wasserstoff oder für den Rest der Formel —SO<sub>2</sub>—R<sup>11</sup> steht,

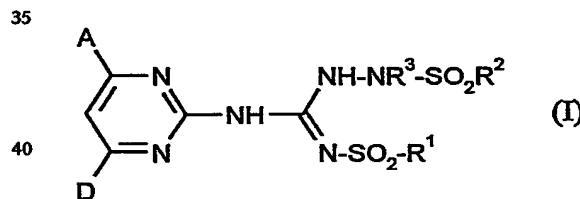
worin

25 R<sup>11</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>8</sup> hat und mit dieser gleich oder verschieden ist, und deren Salze und Tautomere,

bei der Behandlung von Stoffwechselkrankungen und als Modulatoren des Blutglucosespiegels verwendet.

Die Verbindungen sind insbesondere geeignet zur Behandlung von Erkrankungen des Kohlenhydratstoffwechsels und von Glycogenspeicherkrankheiten, wie beispielsweise Erbdefekten, die die Phosphorylase oder eines ihrer regulierenden Enzyme ((Phosphatase/Kinase) betreffen und zur Beschleunigung des Glykogenabbaus. Außerdem sind sie Modulatoren des Blutglucosespiegels und somit geeignet zur Behandlung des hypoglykämischen Schocks und zur Leistungs- und Ausdauersteigerung.

Die Erfindung betrifft außerdem neue Stoffe der allgemeinen Formel (I)



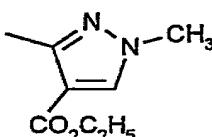
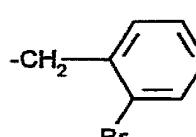
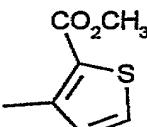
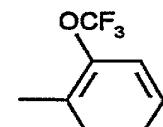
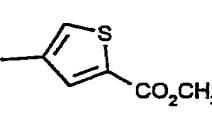
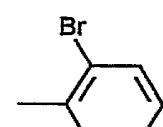
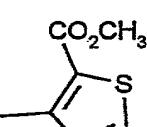
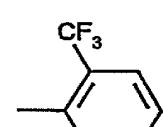
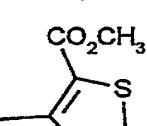
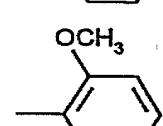
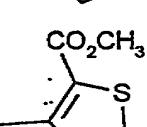
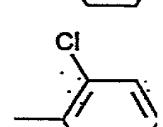
in welcher

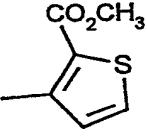
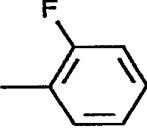
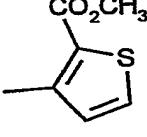
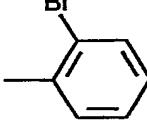
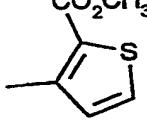
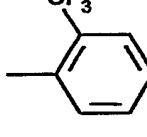
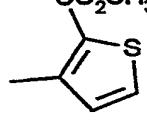
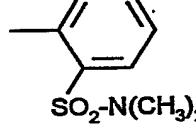
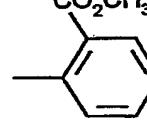
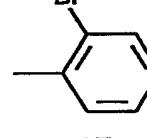
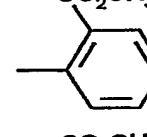
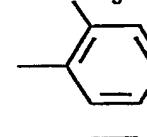
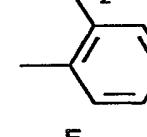
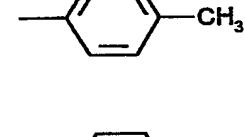
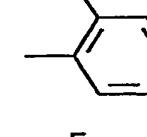
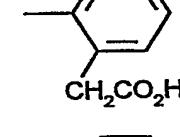
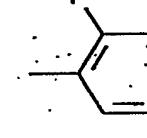
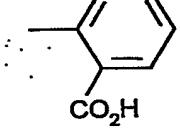
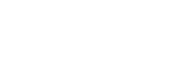
50

55

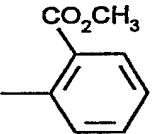
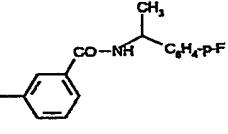
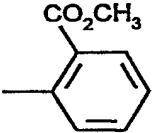
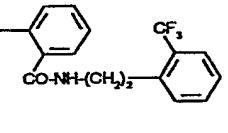
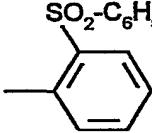
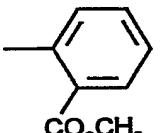
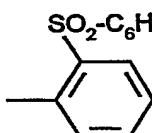
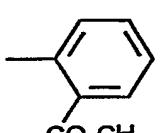
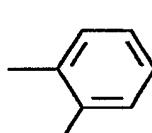
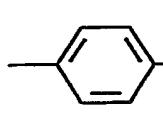
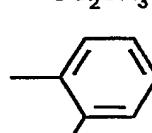
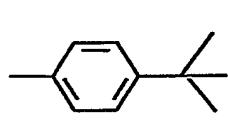
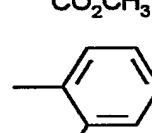
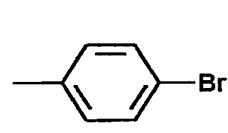
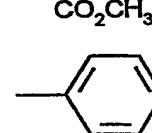
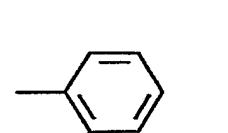
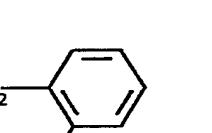
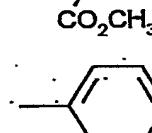
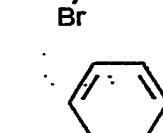
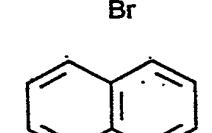
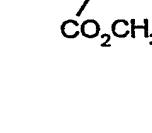
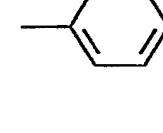
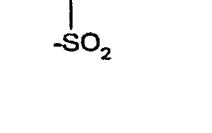
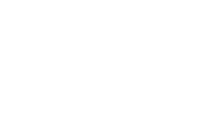
60

65

A/D	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	5
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	10
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	15
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	20
-OCH <sub>3</sub> , -OCH <sub>3</sub>			H	25
-OCH <sub>3</sub> , -OCH <sub>3</sub>			H	30
				35
				40
				45
				50
				55
				60
				65

A/D	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	
5	-OCH <sub>3</sub> , -OCH <sub>3</sub>			H
10	-OCH <sub>3</sub> , -OCH <sub>3</sub>			H
15	-OCH <sub>3</sub> , -OCH <sub>3</sub>			H
20	-OCH <sub>3</sub> , -OCH <sub>3</sub>			H
25	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H
30	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H
35	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H
40	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H
45	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H
50	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H
55				
60				

A/D	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	
-CH <sub>3</sub> , -OCH <sub>3</sub>			H	5
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	10
-OCH <sub>3</sub> , -OCH <sub>3</sub>			H	15
-CH <sub>3</sub> , -H			H	20
-OCH <sub>3</sub> , -OCH <sub>3</sub>				30
-OCH <sub>3</sub> , -OCH <sub>3</sub>			H	35
-OCH <sub>3</sub> , -OCH <sub>3</sub>			H	40
-OCH <sub>3</sub> , -OCH <sub>3</sub>			H	45
-OCH <sub>3</sub> , -OCH <sub>3</sub>			H	50
-OCH <sub>3</sub> , -OCH <sub>3</sub>			H	55
				60
				65

A/D	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	
5	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H
10	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H
15	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H
20	-OCH <sub>3</sub> , -OCH <sub>3</sub>			H
25	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H
30	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H
35	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H
40	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			
45	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			
50	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			
55	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			
60				

A/D	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>				5
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>				10
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>				15
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	20
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	25
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	30
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	35
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	40
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	45
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	50
				55
				60
				65

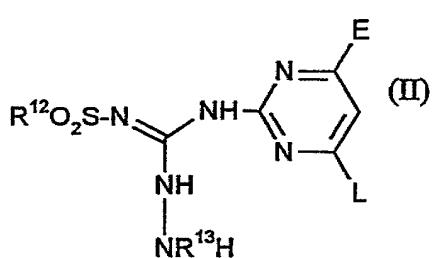
A/D	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	
5	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H
10	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H
15	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H
20	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H
25	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H
30	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
35	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			
40	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			
45	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			
50	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			
55				
60				
65				

A/D	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>				5
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>				10
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	15
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	20
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	25
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	30
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>				35
H, H			H	40
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	45
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	50
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	55
				60
				65

A/D	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	
5	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H
10	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			
15	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H
20	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H
25	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H
30	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H
35	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H
40	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H
45	-OCH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			
50				
55				
60				

A/D	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	5
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	10
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	15
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	20
-OCH <sub>3</sub> , -OCH <sub>3</sub>			H	25
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	30
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	35
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	40
				45

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) und (Ia) und deren Tautomere können beispielsweise hergestellt werden, indem man  
 [A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



in welcher

E und L den oben angegebenen Bedeutungsumfang von A und D umfassen,  
 R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> den jeweiligen oben angegebenen Bedeutungsumfang von R<sup>1</sup> und R<sup>3</sup> umfassen,  
 mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

65

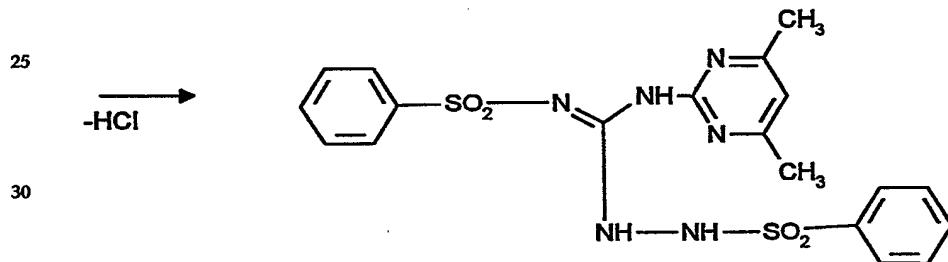
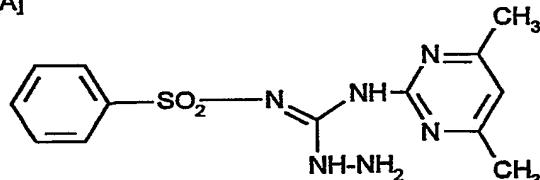
T-SO<sub>2</sub>-R<sup>14</sup> (III)

in welcher  
R<sup>14</sup> den oben angegebenen Bedeutungsumfang von R<sup>2</sup> umfaßt  
und

5 T für Halogen, vorzugsweise für Chlor steht,  
in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Hilfsmittels umgesetzt.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch folgendes Formelschema beispielhaft erläutert werden:

[A]



35 Als Lösemittel für das Verfahren eignen sich im allgemeinen Wasser und/oder Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, Triethylamin, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt ist Dichlormethan.

40 Als Hilfsmittel eignen sich im allgemeinen anorganische oder organische Basen. Hierzu gehören vorzugsweise Alkalihydroxide wie zum Beispiel Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, Erdalkalihydroxide wie zum Beispiel Bariumhydroxid, Alkalicarbonate wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat, Erdalkalicarbonat wie Calciumcarbonat, oder Alkali- oder Erdalkalialkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kaliumtert.butylat, oder organische Amine (Trialkyl(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)amine) wie Triethylamin, oder Heterocyclen wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), Pyridin, Diaminopyridin, Methylpiperidin oder Morphin. Es ist auch möglich, als Basen Alkalimetalle wie Natrium oder deren Hydride wie Natriumhydrid einzusetzen. Bevorzugt sind Natriumhydrid, Kaliumcarbonat, Triethylamin, Pyridin und Kalium-tert.butylat.

50 Das erfindungsgemäße Verfahren wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von —100°C bis +100°C, bevorzugt von —80°C bis +50°C, durchgeführt.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z. B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

55 Im allgemeinen setzt man das Hilfsmittel in einer Menge von 0,05 mol bis 10 mol, bevorzugt von 1 mol bis 2 mol, bezogen auf 1 mol der Verbindung der Formel (II), ein.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) und (III) sind größtenteils bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar [vgl. EP 529 292 A2].

## 60 Phosphorylase Aktivierungstest

## Substanzen:

EDTA und Rinderserumalbumin von Fa. Serva, Heidelberg, K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> und MgCl<sub>2</sub> von Fa. Merck, Darmstadt. Glykogen (aus Leber, AMP-frei), Phosphorylase b (aus Kaninchenmuskel), NADP-DiNatriumsalz, Glucose-1,6-Diphosphat, m Glucose-6-Phosphat Dehydrogenase sowie Phosphoglucomutase von Fa. Boehringer, Mannheim.

## Meßprinzipien:

Phosphorylase b wird mit den erfindungsgemäßen Verbindungen vorinkubiert. Anschließend wird mit Glykogen

inkubiert. Das durch die aktivierte Phosphorylase b aus dem Glykogen freigesetzte Glucose 1 Phosphat wird in einer Folgereaktion über Glucose 6 Phosphat mit Glucose 6 Phosphat Dehydrogenase oxidiert und das dabei entstehende NADPH photometrisch erfaßt.

Testdurchführung:

2 mg Phosphorylase b-Lyophilisat (12,5% Enzym-Protein, entsprechend 0,25 mg Phosphorylase b) werden in 5 ml

0,05 M Tris-HCl pH 7

0,1 mM EGTA

1,0 mM DTT

10

0,1% Rinderserumalbumin

gelöst.

Das Glykogensubstrat enthält

15

0,05 M K-Phosphatpuffer pH 6,8

0,12 mM EDTA

2,5 mM MgCl<sub>2</sub>

0,7 mM NADP

20

5 µM Glucose-1,6-Diphosphat

0,35 U Glucose-6-Phosphat Dehydrogenase/ml

0,2 U Phosphoglucomutase/ml

1 mg Glykogen/ml

Die zu testenden Substanzen wurden zu 1 mg/ml DMSO gelöst und in DMSO verdünnt.

40 µl Phosphorylase b wurden mit 35 µl Tris-HCl-Puffer pH 7,0 und 5 µl der zu testenden Probe 15' bei 37°C vorinkubiert. Anschließend wird zum Ansatz 190 µl des Glykogensubstrats zugesetzt und die Extinktionszunahme bei 340 nm (37°C) gemessen. Die Aktivierung mit 1 mM 5'-AMP im Testansatz wird als 100% Stimulation gesetzt. Als AC<sub>50</sub> wird die Konzentration an Testsubstanz im Test bezeichnet, die 50% der mit 1 mM 5'-AMP erzielbaren Aktivierung erreicht.

25

Die Tabelle A zeigt die zur Aktivierung von Phosphorylase b um 50% notwendigen Konzentrationen (EC<sub>50</sub>) der beispielhaften Verbindungen:

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabelle A

Beispiel-Nr.	EC <sub>50</sub>
1	3,0E-06
4	5,0E-05
12	1,0E-05
13	1,0E-05
14	1,0E-05
16	2,0E-05
20	4,0E-05
37	8,0E-05
39	8,0E-05
45	5,0E-05
52	5,0E-05
56	5,0E-05
57	5,0E-05
64	5,0E-05
72	4,0E-05
Verbindung A* aus DE 41 29 317	1,0E-05
Vergleich 5'-AMP	2,0E-05

\* = Benzenesulfonic acid, 2-(difluormethoxy)-, [[[4-bromo-1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)sulfonyl]amino][(4,6-dimethyl-2-pyrimidyl)amino]methylene]-hydrazine

Zur vorliegenden Erfindung gehören auch pharmazeutische Zubereitungen, die neben inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfs- und Trägerstoffen eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) und (Ia) enthalten, oder die aus einem oder mehreren Wirkstoffen der Formeln (I) und (Ia) bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

Die Wirkstoffe der Formeln (I) und (Ia) sollen in diesen Zubereitungen in einer Konzentration von 0,1 bis 99,5 Gew.-%, bevorzugt von 0,5 bis 95 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein.

Neben den Wirkstoffen der Formeln (I) und (Ia) können die pharmazeutischen Zubereitungen auch andere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können in üblicher Weise nach bekannten Methoden hergestellt werden, beispielsweise mit dem oder den Hilfs- oder Trägerstoffen.

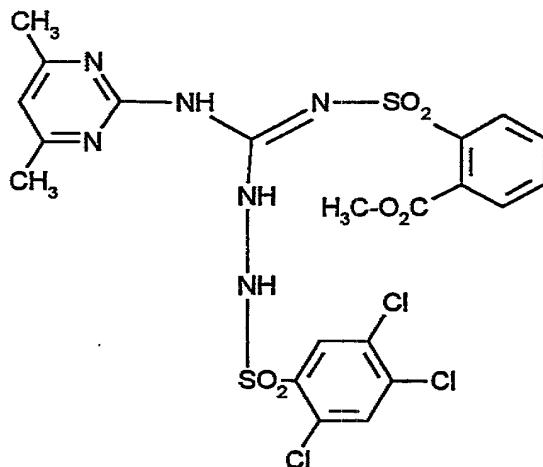
Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, den oder die Wirkstoffe der Formeln (I) und (Ia) in Gesamtmengen von etwa 0,1 µg/kg bis etwa 1 µg/kg, bevorzugt in Gesamtmengen von etwa 1 µg/kg bis 50 µg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung des gewünschten Ergebnisses zu verabreichen.

Es kann aber gegebenenfalls vorteilhaft sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des behandelten Objekts, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art und Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und Applikation, sowie dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt.

## Herstellungsbeispiele

## Beispiel 1

2- $\text{H}\text{I}\text{I}\text{I}$ (4,6-Dimethyl-2-pyrimidinyl)amino]-2,4,5-trichlorphenylsulfonyl-hydrazino-methylen]amino]sulfonyl]benzoësäuremethylester 5



10

15

20

25

16,2 g (42,8 mmol) 2- $\text{H}\text{I}\text{I}\text{I}$ (4,6-Dimethyl-2-pyrimidyl)amino]hydrazinomethylen]amino]sulfonyl]benzoësäuremethylester [vgl. Ger. Offen. DE 38 18 040 A1] werden in 400 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei  $-70^\circ\text{C}$  vorgelegt. Über zwei Tropftrichter gibt man innerhalb 1 h gleiche 5,34 g (47,5 mmol) DABCO in 80 ml Methylenchlorid und 12,0 g (42,8 mmol) 2,4,5-Trichlorbenzolsulfonsäurechlorid in 150 ml Methylenchlorid gelöst hinzu. Dann lässt man auf Raumtemperatur erwärmen, gibt 200 ml Wasser hinzu, trennt die organische Phase ab und trocknet sie mit  $\text{MgSO}_4$ . Nach Verdampfen des Lösemittels im vacuo wird der Rückstand auf Kieselgel (Mobile Phase Toluol/Toluol-Essigester (4 : 1)-Gradient) chromatographiert. Nach dem Vorlauf mit der disubstituierten Verbindung erhält man 5,3 g (20% d. Th.) der Titelverbindung. 30

30

35

MS (FAB): 625 (38%), 623 (100%); 621 (90%), 199 (40%), 154 (77%), 149 (62%), 136 (63%).

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 1 werden die in der Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen hergestellt:

40

45

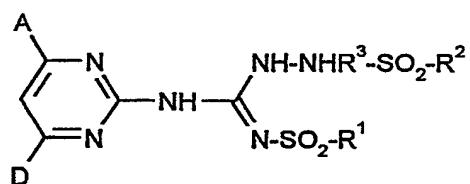
50

55

60

65

Tabelle 1



Bsp.-Nr.	A/D	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Fp. (°C)
15	2	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H 136 (Zers.)
20	3	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H 195 (Zers.)
25	4	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H 200 (Zers.)
30	5	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H 212 (Zers.)
35	..	..	..	..	..
40	..	..	..	..	..
45	..	..	..	..	..

50

55

60

65

Bsp.-Nr.	A/D	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Fp. (°C)
6	-OCH <sub>3</sub> , -OCH <sub>3</sub>			H	162-164
7	-OCH <sub>3</sub> , -OCH <sub>3</sub>			H	203-204
8	-OCH <sub>3</sub> , -OCH <sub>3</sub>			H	191-192
9	-OCH <sub>3</sub> , -OCH <sub>3</sub>			H	200
10	-OCH <sub>3</sub> , -OCH <sub>3</sub>			H	210-212
11	-OCH <sub>3</sub> , -OCH <sub>3</sub>			H	192-194

5

10

15

20

25

30

35

40

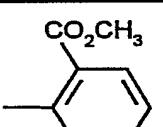
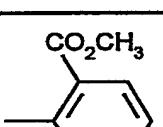
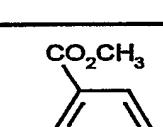
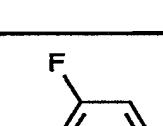
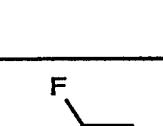
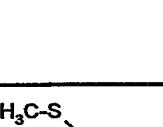
45

50

55

60

65

Bsp.-Nr.	A/D	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Fp. (°C)	
5	12	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	152
10	13	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	148
15	14	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>		-CH <sub>3</sub>		
20	15	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	129-130
25	16	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	140 (Zers.)
30	17	-CH <sub>3</sub> , -OCH <sub>3</sub>			H	194
35						
40						
45						
50						
55						

Bsp.-Nr.	A/D	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Fp. (°C)
18	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	218
19	-OCH <sub>3</sub> , -OCH <sub>3</sub>			H	195
20	-CH <sub>3</sub> , H			H	
21	-OCH <sub>3</sub> , -OCH <sub>3</sub>			H x	
22	-OCH <sub>3</sub> , -OCH <sub>3</sub>			H	160
23	-OCH <sub>3</sub> , -OCH <sub>3</sub>			H	180

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Bsp.-Nr.	A/D	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Fp. (°C)	
5	24	-OCH <sub>3</sub> , -OCH <sub>3</sub>			H	205
10	25	-OCH <sub>3</sub> , -OCH <sub>3</sub>			H	208
15	26	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	100
20	27	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	85
25	28	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	
30	29	-OCH <sub>3</sub> , -OCH <sub>3</sub>			H	214
35						
40						
45						
50						
55						

Bsp.-Nr.	A/D	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Fp. (°C)
30	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	190 (Zers.)
31	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	210
32	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			-SO <sub>2</sub> -	183 (Zers.)
33	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			-SO <sub>2</sub> -	173 (Zers.)
34	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>				195

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Bsp.-Nr.	A/D	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Fp. (°C)		
5	35	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>				165 (Zers.)	
10	15	36	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>				180 (Zers.)
20	25	37	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>				175 (Zers.)
30	35	38	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	
40	45	39	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	
50							

55

60

65

Bsp.-Nr.	A/D	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Fp. (°C)
40	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	155
41	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> -CH <sub>3</sub>	H	90
42	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	125
43	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>		-CH <sub>2</sub> -	H	130 (Zers.)
44	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	193 (Zers.)
45	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	213

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

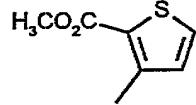
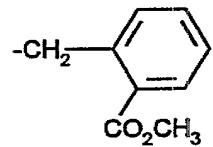
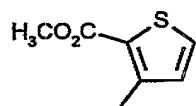
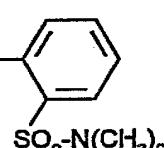
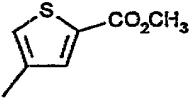
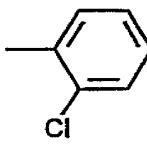
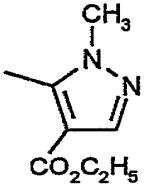
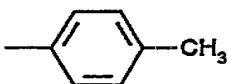
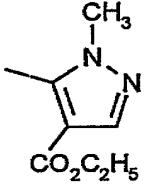
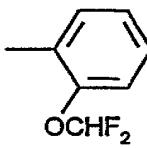
Bsp.-Nr.	A/D	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Fp. (°C)
46	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	147
47	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			-SO <sub>2</sub> -phenyl-phenyl	178
48	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>		-CH <sub>2</sub> -phenyl-Cl	-SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -phenyl-Cl	177 (Zers.)
49	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			-SO <sub>2</sub> -phenyl-I	183 (Zers.)
50	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			-SO <sub>2</sub> -phenyl-Cl	190 (Zers.)
51	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			-SO <sub>2</sub> -phenyl-Cl	215 (Zers.)

Bsp.-Nr.	A/D	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Fp. (°C)
52	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	5 10 15
53	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	96 20 25
54	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>				164 (Zers.) 30 35 40
55	H, H			H	45 50 55

60

65

Bsp.-Nr.	A/D	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Fp. (°C)	
5	56	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	155
10	57	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	165
15	58	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	185
20	59	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>				183
25	60	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	
30	61	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	
35						
40						
45						
50						
55						

Bsp.-Nr.	A/D	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Fp. (°C)
62	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	5 10
63	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	15 20
64	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	25 30
65	-OCH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>				35 40
66	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	135 45 50

55

60

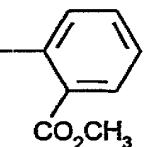
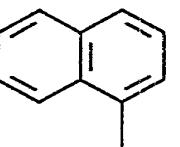
65

Bsp.-Nr.	A/D	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Fp. (°C)
67	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	168
68	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	166
69	-OCH <sub>3</sub> , -OCH <sub>3</sub>			H	198
70	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	178 (Zers.)
71	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	

55

60

65

Bsp.-Nr.	A/D	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Fp. (°C)
72	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	176

5

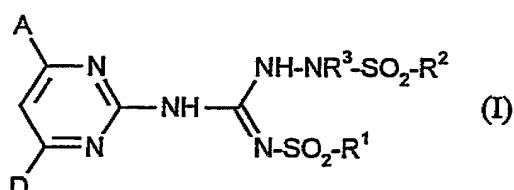
10

15

## Patentansprüche

## 1. Verwendung von Sulfonylguanazinen der allgemeinen Formel (I)

20



25

in welcher

30

A und D gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen stehen,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden sind und für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 15 Kohlenstoffatomen stehen oder für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder für einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O stehen, an den gegebenenfalls ein Phenylring ankondensiert ist, und wobei alle Ringsysteme, im Fall der Heterocyclen auch über die Stickstofffunktion, gegebenenfalls bis zu 5-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Trifluormethoxy, Trifluormethyl, Difluormethoxy, Phenyl, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Alkylthio oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 7 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Carboxy, oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Carboxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, oder durch gegebenenfalls halogensubstituiertes Benzoyl oder durch eine Gruppe der Formel -CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -SO<sub>2</sub>-R<sup>8</sup> oder -SO<sub>2</sub>-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiert sind,

35

worin

40

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Trifluormethyl oder Halogen substituiert sein kann,

45

R<sup>8</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls ihrerseits bis zu 5-fach gleich oder verschieden durch Hydroxy, Phenyl, Halogen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

50

R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten,

55

R<sup>3</sup> für Wasserstoff oder für den Rest der Formel -SO<sub>2</sub>-R<sup>11</sup> steht,

worin

55

R<sup>11</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>8</sup> hat und mit dieser gleich oder verschieden ist, und deren Salze und Tautomere, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Stoffwechselerkrankungen.

60

## 2. Verwendung von Sulfonylguanazinen der Formel nach Anspruch 1, in welcher

A und D gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Methyl oder Methoxy stehen,

65

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden sind und für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen stehen oder für Phenyl, Naphthyl, Benzyl, Chinolyl, Thienyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,3-Triazolyl, Pyrryl oder Pyrazolyl stehen, die im Fall der Heterocyclen auch über die Stickstofffunktion, gegebenenfalls bis zu 5-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Iod, Trifluormethoxy, Trifluormethyl, Difluormethoxy, Phenyl, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Alkylthio oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Carboxy, oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl

mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Carboxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, oder durch gegebenenfalls halogensubstituiertes Benzoyl oder durch eine Gruppe der Formel  $-\text{CO}-\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $-\text{SO}_2-\text{R}^8$  oder  $-\text{SO}_2-\text{NR}^9\text{R}^{10}$  substituiert sind,

5 worin

$\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  und  $\text{R}^7$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Trifluormethyl, Fluor, Chlor, Brom oder Jod substituiert sein kann,

10  $\text{R}^8$  geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl, Phenyl oder Naphthyl bedeutet, die gegebenenfalls ihrerseits bis zu 5-fach gleich oder verschieden durch Hydroxy, Phenyl, Fluor, Chlor, Brom, Jod oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

15  $\text{R}^9$  und  $\text{R}^{10}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten,

$\text{R}^3$  für Wasserstoff oder für den Rest der Formel  $-\text{SO}_2-\text{R}^{11}$  steht,

worin

20  $\text{R}^{11}$  die oben angegebene Bedeutung von  $\text{R}^8$  hat und mit dieser gleich oder verschieden ist, und deren Salze und Tautomere, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Stoffwechselerkrankungen.

3. Verwendung von Sulfonylguanazinen der Formel nach Anspruch 1,

in welcher

A und D gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Methyl oder Methoxy stehen,

25  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  gleich oder verschieden sind und für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 13 Kohlenstoffatomen stehen oder für Phenyl, Benzyl, Naphthyl, Chinolyl, Thienyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,3-Triazolyl, Pyrryl oder Pyrazolyl stehen, die im Fall der Heterocyclen auch über die Stickstofffunktion, gegebenenfalls bis zu 5-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Jod, Trifluormethoxy, Trifluormethyl, Difluormethoxy, Phenyl, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Alkylthio oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Carboxy, oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Carboxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, oder durch gegebenenfalls chlor substituiertes Benzoyl oder durch eine Gruppe der Formel  $-\text{CO}-\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $-\text{SO}_2-\text{R}^8$  oder  $-\text{SO}_2-\text{NR}^9\text{R}^{10}$  substituiert sind,

worin

35  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  und  $\text{R}^7$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Trifluormethyl, Fluor, Chlor, Brom oder Jod substituiert sein kann,

40  $\text{R}^8$  geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Benzyl, Phenyl oder Naphthyl bedeutet, die gegebenenfalls ihrerseits bis zu 5-fach gleich oder verschieden durch Hydroxy, Phenyl, Fluor, Chlor, Brom, Jod oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

45  $\text{R}^9$  und  $\text{R}^{10}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten,

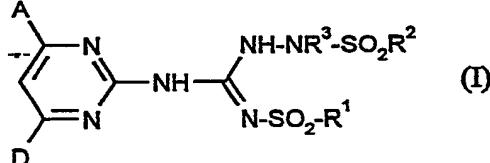
$\text{R}^3$  für Wasserstoff oder für den Rest der Formel  $-\text{SO}_2-\text{R}^{11}$  steht,

worin

50  $\text{R}^{11}$  die oben angegebene Bedeutung von  $\text{R}^8$  hat und mit dieser gleich oder verschieden ist, und deren Salze und Tautomere, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Stoffwechselerkrankungen.

5. Verwendung nach Anspruch 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Modulation des Blutglucosespiegels.

5. Sulfonylguanazine der allgemeinen Formel (I)



in welcher

A/D	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	5
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	10
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	15
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	20
				25
				30
				35
				40
				45
				50
				55
				60
				65

A/D	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	
5	-OCH <sub>3</sub> , -OCH <sub>3</sub>			H
10	-OCH <sub>3</sub> , -OCH <sub>3</sub>			H
15	-OCH <sub>3</sub> , -OCH <sub>3</sub>			H
20	-OCH <sub>3</sub> , -OCH <sub>3</sub>			H
25	-OCH <sub>3</sub> , -OCH <sub>3</sub>			H
30	-OCH <sub>3</sub> , -OCH <sub>3</sub>			H
35	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H
40	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H
45	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H
50	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			

55

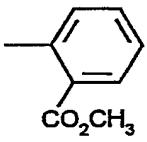
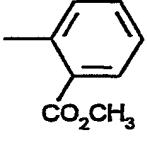
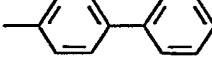
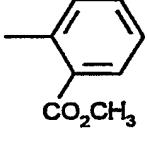
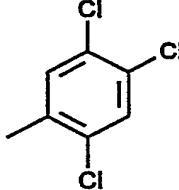
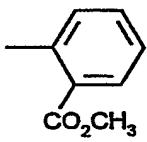
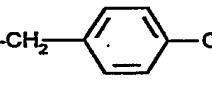
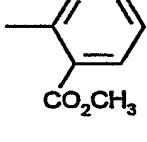
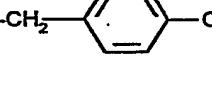
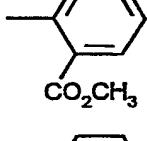
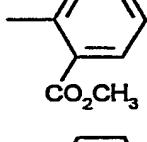
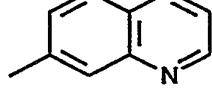
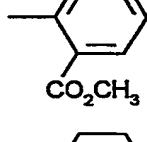
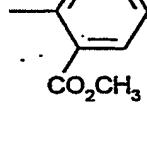
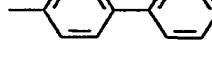
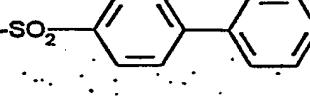
60

65

A/D	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	5
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	10
-CH <sub>3</sub> , -OCH <sub>3</sub>			H	15
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	20
-OCH <sub>3</sub> , -OCH <sub>3</sub>			H	25
-CH <sub>3</sub> , -H			H	30
-OCH <sub>3</sub> , -OCH <sub>3</sub>				40
-OCH <sub>3</sub> , -OCH <sub>3</sub>			H	45
-OCH <sub>3</sub> , -OCH <sub>3</sub>			H	50
				55
				60
				65

A/D	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>		
5	-OCH <sub>3</sub> , -OCH <sub>3</sub>		OCHF <sub>2</sub>	H	
10	-OCH <sub>3</sub> , -OCH <sub>3</sub>			H	
15	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>				H
20	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>				H
25	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>				H
30	-OCH <sub>3</sub> , -OCH <sub>3</sub>				H
35	-OCH <sub>3</sub> , -OCH <sub>3</sub>				H
40	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>				H
45	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>				H
50	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>				-SO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
55					
60					
65					

A/D	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>				5
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>				10
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>				15
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>				20
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>				25
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	30
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	35
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	40
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	45
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>				50
				55
				60
				65

A/D	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	
5	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> -CH <sub>3</sub>	H
10	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H
15	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H
20	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H
25	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H
30	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H
35	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H
40	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
45	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			
50	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			
55				
60				
65				

A/D	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>				5
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>				10
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>				15
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>				20
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>				25
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	30
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	35
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>				40
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>				45
H, H			H	50
				55
				60
				65

A/D	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
5	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>		H
10	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>		H
15	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>		H
20	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>		
25	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>		H
30	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>		
35	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>		H
40	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>		
45	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>		H
50	-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>		
55			
60			
65			

A/D	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	
-OCH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>				5
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	10
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	15
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	20
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	25
-OCH <sub>3</sub> , -OCH <sub>3</sub>			H	30
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	35
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	40
-CH <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub>			H	45
				50

6. Sulfonylguanazine nach Anspruch 5 zur therapeutischen Anwendung.  
 7. Verfahren zur Herstellung von Guanazinen nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß man

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



in welcher

E und L den oben angegebenen Bedeutungsumfang von A und D umfassen,  
R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> den jeweiligen oben angegebenen Bedeutungsumfang von R<sup>1</sup> und R<sup>3</sup> umfassen,  
mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

5 T—SO<sub>2</sub>—R<sup>14</sup> (III)

in welcher  
R<sup>14</sup> den oben angegebenen Bedeutungsumfang von R<sup>2</sup> umfaßt  
und

10 T für Halogen, vorzugsweise für Chlor steht,  
in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Hilfsmittels umsetzt.  
8. Arzneimittel enthaltend Sulfonylguanazine nach Anspruch 5.  
9. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß man die  
15 Sulfonylguanazine gegebenenfalls mit geeigneten Hilfs- und Trägerstoffen in eine geeignete Applikations-  
form überführt.  
10. Verwendung von Sulfonylguanazinen nach Anspruch 5 zur Herstellung von Arzneimitteln.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65